LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA
DIAGNÓSTICO, ESTUDIO Y TRATAMIENTO

Autor Dr. Calixto Hernández

Servicio Hematología

Participan Anatomía Patológica, Laboratorio Clínico, Microbiologia, Banco de Sangre, Imagenología, Medicina Nuclear, Farmacia, Inmunología, Biología molecular y genética, Cirugía General, Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

Las leucemias mieloides agudas (LMA) son el resultado de la malignización de un precursor hematopoyético precoz, que provoca que esta célula de lugar a una progenie que no es capaz de diferenciarse pero continua proliferando de forma incontrolada, lo que trae como consecuencia la rápida acumulación de células mieloides inmaduras en la médula ósea. Estas células, llamadas blastos, progresivamente reemplazan al tejido hematopoyético normal, provocando una reducción en la producción de leucocitos, hematíes y plaquetas, y con el tiempo pasan al torrente circulatorio infiltrando el bazo, los ganglios, el hígado y otros órganos vitales.

OBJETIVOS

- Confirmar o realizar el diagnóstico preciso de esta enfermedad
- Determinar el pronóstico en cada paciente.
- Establecer en cada caso la estrategia terapéutica más adecuada que nos permita lograrla la curación o una sobrevida prolongada.

DESARROLLO

Se consideran las siguientes etapas:

- Diagnostico de certeza y clasificación
- Determinación del pronóstico.
- Definición y aplicación de la estrategia terapéutica
- Evaluaciones periódicas posteriores a finalizar el tratamiento.

Clasificación

Las LMA pueden ser clasificadas por una variedad de formas incluyendo la morfología, marcadores de superficie, la citogenética y la expresión de oncogenes. Es muy importante la distinción entre LMA y leucemia linfoide aguda (LLA) ya que difieren sustancialmente en aspectos pronósticos y terapéuticos. Dentro de cada subgrupo de las LMA hay también diferencias.

Morfología

El grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB) ha subdividido las LMA en ocho subtipos basados en la morfología y la citoquímica.

M0	-Mielocítica mínimamente diferenciada
M1	-Mielocítica sin maduración
M2	-Mielocítica con maduración
M3	-Promielocítica
M4	-Mielomonocítica
M5	-Monocítica
M6	-Eritroleucemia
M7	-Megacariocítica

Inmunofenotipo

Los anticuerpos monoclonales que reaccionan con los antígenos de superficie han sido utilizados para clasificar las LMA. A continuación se relacionan los que con mayor consistencia muestran su positividad:

-Estirpe mieloblástica:	CD11, CD13, CD15, CD33, CD117, HLA-DR
-Estirpe promielocítica:	CD11, CD13, CD15, CD33
-Estirpe monocítica:	CD11, CD13, CD14, CD33, HLA-DR
-Estirpe mielomonocítica:	CD11, CD13, CD14, CD15, CD32, CD33, HLA-DR
-Estirpe eritroblástica:	Glicoforina, espectrina, antígenos ABH, anhidrasa carbónica I, HLA-DR
-Estirpe megacarioblástica:	CD34, CD41, CD42, CD61, Factor von Willebrand

Las LMA que expresan marcadores de más de una línea han sido reconocidas desde los inicios de los años 80 del siglo pasado y existen controversias para su diagnóstico y clasificación. Se ha propuesto un criterio estricto simple (la expresión de dos o más marcadores de la línea opuesta) para identificar estos casos, como es el ejemplo de las LMA con antígenos linfoides positivos. Se considera que el verdadero valor de estos antígenos está en que definen un fenotipo leucémico que puede ser usado en la detección de la enfermedad residual mínima.

Citogenética y biología molecular

En la mayoría de los casos de LMA (80 %) hay alteraciones cromosómicas numéricas o estructurales. Incluso en aquellos pacientes que se informa un cariotipo normal, se sospecha que existan lesiones genéticas aún no detectables por los actuales métodos diagnósticos. En la siguiente tabla se muestran las principales alteraciones citogenéticas halladas hasta el momento:

Alteración citogenética	Variante FAB	Frecuencia en adultos	Genes de fusión resultantes
t(8;21)(q22;q22)	M2	-5-8% (< 55 años) -Rara (> 55 años)	AML1/ETO
Inv(16)(p13q22)	M4eo	-10% (< 45 años) -Rara (> 45 años)	CBFß/MYH11
t(16;16)(p13;q22)	M4eo	---	---
t(15;17)(q21;q11)	M3	-15% (< 45 años) -Rara (> 45 años)	PML-RARα
Otras variantes que involucran al 17q11: t(11;17)(q23;q11) t(5;17)(q32;q11) t(11;17)(q13;q11)	M3	----	PLZF-RARα NPM-RARα NuMA-RARα
+8	----	10%	----
Cariotipo normal		15-20%	----
Alteraciones del 11q23 y sus variantes		5-7%	MLL
t(4;11)(q21;q23) t(9;11)(p22;q23) t(11;19)(q23;p13.1) t(11;19)(q23;p13.3)	M4, M5	----	MLL/AF4 MLL/AF9 MLL/ELL MLL/ENL
t(6;9)(p23;q34)	M2	<1%	DEK/CAN
t(3;3)(q21;q26)	----	3-5%	Ribophorin/EVI1
–5/del(5q)	M6	<10% (< 45 años) >10% (> 45 años)	----
–7/del(7q)	M6	<10% (< 45 años) >10% (> 45 años)	----

Los estudios moleculares en la actualidad son parte de la evaluación moderna de las LMA para detectar los reordenamientos de genes y son más sensibles que la citogenética en la detección de las anomalías genéticas. Otras alteraciones moleculares encontradas en las LMA son las alteraciones del oncogén N-ras observada en 25 % de las LMA.

Clasificación de la OMS

Es la clasificación que en los últimos años ha ido ganando cada vez más aceptación, al aunar los recientes conocimientos incorporados en cuanto a los aspectos citogenéticos, y el papel de la mielodisplasia y el tratamiento citostástico previos. Además, promulga la existencia de al menos 20 % de blastos en médula ósea para realizar el diagnóstico de LMA.

Clasificación OMS

LMA con anomalías citogenéticas características o recurrentes
• LMA con t(8;21)(q22;q22); (AML1/ETO).
• LMA con inv(16)(p13q22) o t(16;16)(p13;q22); (CBFß/MYH11).
• Leucemia promielocítica aguda (LMA con t(15;17)(q22;q12); (PML/RARα) y variantes).
• LMA con anomalías en 11q23 (MLL).
LMA con displasia multilinaje
LMA y SMD, relacionado con la terapia
• LMA y SMD en relación con fármacos alquilantes.
• LMA relacionada con el inhibidor de la topoisomerasa II.
LMA sin otra especificación
• LMA, mínimamente diferenciada (clasificación FAB M0).
• LMA sin maduración (clasificación FAB M1).
• LMA con maduración (clasificación FAB M2).
• Leucemia mielomonocítica aguda (LMMA) (clasificación FAB M4).
• Leucemia monoblástica aguda y leucemia monocítica aguda (clasificaciones FAB M5a y M5b).
• Leucemias eritroides agudas (clasificaciones FAB M6a y M6b).
• Leucemia megacarioblástica aguda (clasificación FAB M7).
• LMA/trastorno mieloproliferativo transitorio en el síndrome de Down.
• Leucemia basofílica aguda.
• Panmielosis aguda con mielofibrosis.
• Sarcoma mieloide.

Diagnóstico positivo de la LMA

- El diagnóstico de una leucemia mieloide aguda se basa en los resultados del medulograma y la biopsia de médula ósea que generalmente son hipercelulares, con la presencia de 20 a 100 % de células blásticas.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de LMA generalmente no es complicado pero en ocasiones es necesario descartar algunas enfermedades:

- Aplasia medular
- Mielodisplasias
- Infiltraciones de la médula ósea por neoplasias de células redondas
- Reacciones leucemoides
- Mononucleosis infecciosa y otras infecciones virales

Factores pronósticos

Factor	Buen pronóstico	Mal pronóstico
Edad	< 45 años	< 2 ó > 60 años
Antecedentes	-----	Leucemias secundarias Mielodisplasia previa
Conteo de leucocitos	< 25,000 x mm^3	> 100,000
Inmunofenotipo	-	Presencia del antígeno CD34
Variedad FAB	M2,M3, M4 con eosinofilia	M0,M6,M7
Leucemia extramedular	-----	Presente
LDH	Normal	Aumentada

Especial atención se le debe prestar al estudio citogenético al diagnóstico, pues su implicación pronóstica debe guiar la estrategia de tratamiento, determinando la conducta a seguir específicamente en la etapa de post-remisión.

Grupo pronóstico	Citogenética
Favorable	t(8;21)
	t(16;16) o inv 16
	t(15;17)

Intermedio	Cariotipo normal o cualquier otro resultado no especificado como favorable o desfavorable
Desfavorable	Alteraciones del 11q23 y 3q26
	t(6;9)
	Trisomía 8
	Deleciones parciales o totales de cromosomas 5 y 7
	Cariotipos complejos

Estudios complementarios en la LMA

- Estudios mínimos inmediatos para determinar si existe una "urgencia leucémica" (CID, hiperleucocitosis, lisis tumoral):

  ¾ Hemograma completo
  ¾ Creatinina, uratos, ionograma, calcio, fósforo
  ¾ Coagulograma, fibrinógeno, PDF, dímeros-D
  ¾ Gasometría

- Estudios microbiológicos (bacteriológicos y micológicos):

  ¾ Hemocultivo
  ¾ Urocultivo
  ¾ Exudado nasal,
  ¾ Exudado faríngeo
  ¾ Coprocultivo
  ¾ Cultivo de lesiones o secreciones.

- Otros estudios

  ¾ Citoquímica en sangre periférica y medula ósea
  ¾ Muramidasa en sangre y orina
  ¾ Cuantificación de inmunoglobulinas
  ¾ Eritrosedimentación
  ¾ Química sanguínea: glicemia, bilirrubina, TGP, TGO, FAS, LDH
  ¾ Radiografia de tórax
  ¾ Ultrasonido abdominal
  ¾ Serologías: VDRL, HIV, HTLV-I, VHB, HBC
  ¾ Electrocardiograma
  ¾ Ecocardiograma
  ¾ Cituria
  ¾ Marcadores inmunológicos en sangre y médula ósea
  ¾ Cariotipo en médula

¾ Estudios moleculares para la detección de los posibles reordenamientos génicos descritos, especialmente los relacionados con el PML/RARα, el AML1/ETO y las variantes del 11q23.

¾ Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR): citológico, microbiológico y citoquímico al diagnóstico en los casos con sospecha clínica de infiltración del sistema nervioso central (SNC), principalmente en las variantes con componente monocítico, y en todos los casos que logren la remisión completa con la inducción (por ser este un probable santuario de la enfermedad), aplicando inyección simultánea de la primera dosis de quimioterapia intratecal (ARA-C 100 mg)

Tratamiento de la LMA (no promielocítica)

En la última década, aunque han mejorado los resultados del tratamiento de la LMA, éstos continúan siendo modestos, y en la práctica la mayor parte de los pacientes sucumben ante una enfermedad que reaparece y progresa después de una respuesta inicial, o que resulta refractaria desde sus inicios a la quimioterapia. Por ello las LMA siguen implicando un gran reto terapéutico dentro del campo de las hemopatías malignas.

Dentro de los recientes avances que han permitido incrementar los índices de remisión completa, sobreviva global y libre de eventos están los siguientes:

- Progreso en las medidas terapéuticas generales y de soporte que han hecho posible la utilización de tratamientos más intensivos, con el empleo de factores estimulantes de colonias y la constante introducción de terapia antimicrobiana más eficaz y de mayor espectro de acción.

- La identificación de las alteraciones citogenéticas y sus contrapartidas en los reordenamientos moleculares, su correlación pronóstica y el subsecuente ajuste del tratamiento de acuerdo al grado de riesgo que cada una implica.

- Progreso en la quimioterapia antileucémica específica, fundamentalmente en la fase de post-inducción.

- Mejoría de los protocolos de trasplante hemopoyético, con la introducción de esquemas de toxicidad reducida y no mieloablativos que han conseguido extender su uso a pacientes de mayor edad; además del empleo de combinaciones inmunosupresoras más óptimas para la profilaxis de la enfermedad injerto contra hospedero, ampliación de las fuentes de células progenitoras, en especial la sangre periférica y una mejor identificación de posibles donantes emparentados o no, mediante técnicas moleculares de mayor resolución.

Tratamiento para los pacientes de hasta 60 años de edad

Es el grupo en el que se obtienen los mejores resultados. Contará con una fase de inducción y otra de tratamiento post-remisión. Previo a la terapéutica citostática se aplicarán las siguientes acciones de carácter general:

- Medidas generales
  - ¾ Colocación de un catéter venoso central
  - ¾ Aislamiento protector simple
- Terapia antimicrobiana profiláctica:
  - ¾ Ácido nalidíxico 500 mg c/6 h, o cipro o norfloxacina 500 mg c/12 h
  - ¾ Nizoral 200 mg x día,
  - ¾ Sulfaprim 2 tabletas cada 12 h
  - ¾ Tiabendazol 2 tabletas de 500 mg al acostarse, durante tres días
- Alopurinol: 300 mg x día. Debe comenzar 36 horas antes de la quimioterapia y mantenerse por diez días
- Profilaxis y tratamiento del síndrome de lisis tumoral: hidratación y diuréticos, alopurinol, alcalinización con bicarbonato i.v, hidróxido de aluminio
- Tratamiento de la CID: heparina , plasma fresco, crioprecipitado
- Tratamiento de la hiperleucocitosis (conteo de leucocitos > 50 000 x mm^3 en las variedaes M4 y M5 y > 80 000 en el resto)
  - ¾ Leucoféresis
  - ¾ Hydroxiurea: 3 g x m^2
  - ¾ Leucoferesis + hydroxiurea
  - ¾ Ciclofosfamida 60 mg/kg + diuresis forzada
  - ¾ No utilizar citosina arabinósido
  - ¾ No realizar punción lumbar
  - ¾ Postergar la transfusión de glóbulos
- Medidas de sostén durante el período de aplasia
  - ¾ Transfusión de glóbulos si hemoglobina < de 10 g/dL
  - ¾ Transfusión de plaquetas si conteo < de 20 000 x mm^3

- ¾ Antibioticoterapia de amplio espectro si fiebre: aminoglucósido + cefalosporina de tercera generación + vancomicina; reevaluar la conducta cada 72 horas

- ¾ El empleo de factores estimulantes de colonias no se recomienda durante la inducción, en tanto si tienen indicación para los períodos de aplasia post-tratamiento de intensificación.

- No postergar el tratamiento de inducción

Tratamiento específico

- **Inducción**

¾ Objetivos:

- Restablecer cuanto antes la función medular
- Reducir la carga tumoral de aproximadamente 1×10^{12} células leucémicas a menos de 1×10^{9} (nivel no detectable morfológicamente)
- Alcanzar por tanto la **remisión completa**, definida cuando están presentes los siguientes parámetros:
  - — Recuperación de conteos celulares en sangre periférica (Hb> 10 g/dL, plaquetas >100 x 10^9/L, neutrófilos >1000 x 10^9/L)
  - — No evidencia de leucemia extramedular
  - — Menos de 5 % de blastos en médula ósea, sin tener ninguno de ellos fenotipo leucémico o marcadores morfológicos de malignidad; por ejemplo, bastones de Auer.

¾ La citosina es el agente más activo en la LMA y la estrategia de su administración es mantener una concentración adecuada durante varios días. Desde hace tres décadas y hasta el momento actual el esquema más utilizado es el "3 + 7":

- Citosina arabinósido: 100 mg x m^2/IC/diario/ días 1 – 7
- Rubidomicina: 60 mg x m^2/IV/diario/ días 1 - 3

¾ Si no se obtiene remisión completa con este primer ciclo se aplicará el siguiente esquema:

- Citosina arabinósido: 500 mg/m^2/i.v en 3 h c/12 h /días 1-2 y 6-7
- Rubidomicina: 60 mg x m^2/IV/ días 3-5

¾ En caso de no obtenerse la remisión completa se considerará como un **caso refractario o resistente**:

- Aplicar esquemas de rescate alternativos.

- **Tratamiento post-remisión**: si se obtiene remisión se seguirá la siguiente pauta terapéutica:

¾ El tratamiento post-remisión debe considerarse siempre como un tratamiento intensivo, el que podrá ser con quimioterapia (altas dosis de ARA-C) y/o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH), autólogo o alogénico, de acuerdo al grupo pronóstico y la posibilidad de contar con donante.

¾ **Pacientes con citogenética desfavorable (CD) o que no cuenten con estudio citogenético**

- Tan pronto se conozca de la ubicación de un paciente dentro de este grupo, se deben encaminar los esfuerzos a la búsqueda de un donante emparentado histocompatible y en cuanto esté disponible proceder a realizar un TCPH alogénico convencional si edad<45 años o con esquema de toxicidad reducida si está entre 45 y 60 años; hasta tanto se debe proceder con la intensificación con quimioterapia (hasta 3-4 ciclos si posibilidad de TCPH alogénico y solo 2 ciclos si no tiene donante y es tributario de TCPH autólogo)

- La posibilidad de TCPH de donante no emparentado e histocompatible, en este grupo pronóstico, debe valorarse de forma individual en cada caso, teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio.

- De no ser posible un TCPH alogénico, se debe seguir igual estrategia que en los de riesgo intermedio (CI).

¾ **Intensificación con quimioterapia**

- Citosina arabinósido: 3 g x m^2/i.v en 3 h cada 12 h, días 1, 3 y 5

  Realizar 2 ciclos, con intervalos de 4-5 semanas, y después decidir la conducta a seguir:

  — Pacientes con citogenética favorable deben recibir otro ciclo similar a los anteriores y observar posteriormente

— Pacientes con citogenética intermedia deben ser evaluados para TCPH autólogo

¾ **intensificación con trasplante alogénico o autólogo**

- Ver tabla inmediata

Tratamiento de la LMA refractaria o en recaída

- **Refractaria**: se considerará un caso como refractario cuando no obtiene remisión después de un ciclo de inducción estándar "3 + 7" y otro con dosis intermedia de ARA-C.

Tipo de trasplante	Requerimientos
Alogénico convencional	1. Pacientes con citogenética desfavorable o sin estudio citogenético
	2. < de 45 años de edad
	3. Donante HLA idéntico
Alogénico de toxicidad reducida	1. Pacientes con citogenética desfavorable o sin estudio citogenético
	2. Pacientes entre 45 y 60 años de edad
	3. Donante HLA idéntico
Autólogo	1. Pacientes con citogenética intermedia ó
	2. Pacientes c/citogenética desfavorable o sin estudio citogenética, sin donante HLA idéntico

- **Conducta**:

¾ Si el paciente contara con donante HLA idéntico, emparentado o no, se pudiera proceder a realizar TCPH alogénico directamente, aprovechando el enérgico efecto antitumoral del régimen condicionante; lo ideal fuera hacerlo después de alcanzar la RC con un esquema alternativo o de rescate de los abajo señalados para LMA en recaída.

¾ De no contar con donante, se puede intentar la RC con el empleo de quimioterapia alternativa o con regímenes más experimentales:

- Gemtuzumab (Mylotarg): es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD33 combinado con un potente agente citotóxico, la calikeamicina. La dosis recomendada es de 9 mg x m^2 en infusión i.v de 4 h, repitiendo la misma dosis 2 semanas después.

- Inclusión en los regímenes de tratamiento de inhibidores de la Gp (producto del gen de resistencia multidroga), como es el caso de la ciclosporina- A.

- Empleo de nuevos análogos de nucleósidos, como el clofarabine: 40 mg x m^2, i.v diario por 5 días, cada 3-6 semanas.

- Inhibidores de la farnesyl-transferasa: tipifarnib (Zarnestra)

- Anticuerpos monoclonales anti-factor de crecimiento endotelial vascular en combinación con mitoxantrone.

- **Recaída**: la estrategia estará dirigida a lograr una segunda remisión completa. Para ello se puede aplicar un esquema de inducción alternativo o de rescate si la recaída es precoz (menos de un año desde del diagnóstico). En caso de una recaída tardía (posterior al año desde el diagnóstico) se puede intentar administrar el mismo esquema inicial con que se consiguió la primera remisión completa. Luego se debe proceder a realizar TCPH alogénico si se cuenta con donante, o también se puede intentar con autólogo si no hay donante. En el contexto de la recaída es posible también realizar TCPH alogénico directamente si existe donante y la enfermedad no resulta agresiva.

Esquemas de quimioterapia alternativos o de rescate

Nº	Producto	Dosis	Vía	Tiempo	Fecha
1	ARA-C	3 g/m2/día	i.v en 2 h	5 días	D 1 - 5
	Rubidomicina	45 mg/m2	i.v en "bolo"	3 días	D 6 - 8
	Ciclosporina	16 mg/m2/día	i.v en infusión		D 6 - 8
2	ARA-C	2-3 g/m^2	i.v en 2 h c/12 h		D 1-3-5-7
3	VP-16:1,8 g/m^2 en NaCl 0,9% (0.4 mg/mL)	175 mL/m^2/h (70 mg/m^2/h)	i.v en infusión contínua por 24 a 48 h*		
	Ciclofosfamida 150 mg/kg**	50 mg/kg en dextrosa 5%	i.v en 2 h***	Otras dosis cada 24 h	
4	Mitoxantrone	12 mg/m^2	i.v en 1 h		D 1-5
	VP-16	100 mg/m^2	i.v en 1 h		
5	Mitoxantrone	5 mg/m^2	i.v en 1 h		D 1-5
	+ ARA-C	500 mg/m^2	i.v en 2 h, c/12 h		D 1- 6
6	Fludarabina	30 mg/m^2/día,			días 1-5
	ARA-C	2 gr/m^2/día,			días 1-5
	CSF-G	5 µg/kg/día			D 0- a recuperación de neutrófilos
7	Mitoxantrone	7 mg/m^2			días 1,3,5
	Fludarabina	15 mg/m^2	cada 12 h		días 1-5

	CSF-G	5 µg/kg/día			D 0 - a recuperación de neutrófilos
	ARA-C	1 g/m^2	en 1 h, c/12 h		D 1-5
8	Rubidomicina liposomal	125-135 mg/m^2	i.v		D1-3
	ARA-C	1 gr/m^2/día	i.v en infusión continua		D 1-4

(*) Al terminar el etopósido se debe comenzar con la administración de líquidos a 150 ml/m^2/h hasta 24 horas después de completada la quimioterapia.

(**) Dosis total: 1ª dosis: 6-12 h post final VP-16

(***) 2 h después de cada dosis: furosemida 20 o más mg i.v para mantener el flujo urinario por encima de 100 ml/h hasta 24 hrs después de terminada la quimioterapia.

Tratamiento de los pacientes mayores de 60 años

La experiencia acumulada en los últimos años, indica que la biología de la LMA en el anciano es diferente a la de los enfermos más jóvenes, evidenciado por:

- Existencia de sobre-expresión del gen de resistencia multidroga
- Mayor incidencia de alteraciones citogenéticas desfavorables
- Comprobación de mielodisplasias previas o no reconocidas hasta ese momento
- Menor tolerancia al tratamiento citostático
- Toda agravada asociación y el daño provocado por otras enfermedades crónicas concomitantes y el probable deterioro del estado general.

Por todo lo anterior se aconseja adecuar el tratamiento a las condiciones de cada paciente, optando entre las posibilidades que ofrece una quimioterapia intensiva(pero adaptada a este grupo etáreo), la quimioterapia a bajas dosis y el tratamiento meramente paliativo.

Quimioterapia intensiva

- **Medidas generales**: son iguales para este grupo, a excepción del empleo de los factores estimulantes de colonias, que sí se recomiendan emplearlos incluso durante el período de aplasia post-inducción.

- **Tratamiento específico**

  Inducción

¾ Citosina arabinósido: 100 mg x m^2/IC/diario / días 1 - 5

¾ Rubidomicina: 45 mg x m^2/IV/diario / días 1 - 2

Si no se obtiene remisión completa con este primer ciclo se considerará como enfermedad refractaria, tributaria de esquemas alternativos.

Consolidación

¾ Se aplicará un ciclo igual al esquema anterior.

Intensificación

¾ Citosina arabinósido: 500 mg x m^2 , EV en 2 hrs, cada 12 hrs, días 1-4

¾ Rubidomicina: 45 mg x m^2, EV en bolo, días 5 y 6

¾ Los pacientes <70 años, con donante emparentado histocompatible, citogenética desfavorable y/o mielodisplasia comprobada pueden ser intensificados empleando esquemas de TCPH alogénicos no mieloablativos

¾ Aquellos casos <70 años, solo con citogenética desfavorable y sin donante pueden ser intensificados con TCPH autólogo.

¾ El resto de los pacientes deben ser intensificados con quimioterapia.

¾ Los pacientes refractarios o en recaída serán tratados con regímenes a bajas dosis de quimioterapia o con medidas paliativas.

Quimioterapia a bajas dosis

- **COAP**

Ciclofosfamida	i.v o v/o	100 mg/m^2	D 1-5
Vincristina	i.v	14 mg/m^2	D 1 (dosis total ≤ 2 mg)
Citosina arabinósido	i.v o SC	100 mg/m^2	D1-5
Prednisona	v/o	40 mg/m^2	D1-5

- **Citosina arabinósido**: 10 mg SC, cada 12 hrs, por 14 días, cada 28 días

Se aplicarán tantos ciclos como sean necesarios hasta alcanzar la máxima respuesta posible en cada paciente.

Tratamiento paliativo

Se podrán emplear cualquiera de las siguientes medidas, de forma aislada o combinándolas indistintamente de acuerdo al juicio médico y a las necesidades individuales de los pacientes.

6-mercaptopurina	50-100 mg	v/o	diario o días alternos
Ciclofosfamida	50-100 mg	v/o	diario o días alternos
Metotrexate	15 mg/m^2	v/o	1 vez/semana
Factores estimulantes de colonias granulocíticas	5 µg/kg peso	SC	diario si CAN <500/mm^3 o neutropenia febril con CAN <1 000/mm^3
Eritropoyetina	100-150 U/kg de peso	SC	3 v/semana si requerimientos transfusionales
Transfusiones de concentrados de hematíes y/o plaquetas, si anemia sintomática o trombocitopenia con sangrados			

Tratamiento de la LMA promielocítica

Se establecerá el protocolo confeccionado por el IHI que esta actualmente en reevaluación

COORDINACIONES CON OTROS SERVICIOS

Se establecerán las coordinaciones con los distintos servicios para la realización de las investigaciones que permitan diagnosticar la enfermedad el estadio y la decisión del tratamiento.

Ingresos

Los pacientes se ingresaran en el servicio de Hematología y procederán de los otros servicios del hospital, de los hospitales del segundo nivel de atención y de la consulta intrahospitalaria.

Consulta

Los pacientes serán seguidos ambulatoriamente en la consulta de hemopatias malignas del servicio de hematología. La quimioterapia se le administra en el área designada para esta función en el hospital

EVALUACIÓN Y CONTROL

Estructura

- Los recursos humanos fundamentales estarán integrados por los especialistas de Hematología en coordinación con el responsable del protocolo.

- Los recursos materiales son los disponibles en el hospital para el estudio y tratamiento de estas neoplasias.

Procesos

- Incluir a todos los pacientes en la base de datos de hemopatías del servicio.

Resultados

- Lograr 80 % de RC
- Lograr un sobrevida global y libre de enfermedad de 50 % a los 3 años.
- Evaluar la sobrevida global y libre de enfermedad a los 3, 5 y 7 años de haber concluido el tratamiento.

Información a pacientes y familiares

Al ingreso se le informará al paciente y familiares sobre los procedimientos a los cuales será sometido con el fin de arribar al diagnóstico y/o estadio o extensión de la enfermedad. Cuando estos procedimientos impliquen algún riesgo se le informará detalladamente a paciente y familiares, y se solicitará el consentimiento para la realización del mismo. Concluidos los estudios se le brindará una información sobre la enfermedad, el tratamiento a seguir, el pronóstico y el correspondiente seguimiento. Esta información se hará con la mayor claridad y prudencia.

Bibliografía

1. Lichtman MA, Liesveld JC. Leucemia mielógena aguda. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Williams: Hematología.6 Ed.Madrid, España: Marbán Libros S.L., 2005:1047-83.

2. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100:2292.

3. Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukemia derived from the MRC AML 10 trial. United Kingdom Medical Research Concil`s Adult and Childhoold Leukemia Working Parties. Br J Haematol 1999; 107:69.

4. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remissionduration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemias varies by cytogenetic subtype. Cancer Res 1998; 58:4173.

5. Stone RM, Mayer RJ. Treatment of the newly diagnosed adult with de novo acute myeloid leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 1993; 17:3767.

6. Bishop JF. The treatment of adult acute myeloid leukemia. Semin Oncol 1997; 24:57.

7. Schiffer CA. Hematopoietic growth factors as adjunts to treatment of acute myeloid leukemia. Blood 1996; 88:3675.

8. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free survival when repetitive cycles of high-doses cytarabine are administer. J Clin Oncol 1999; 17:3767.
9. Byrd JC, Ruppert AS, Mrozeck K, et al. Repetitive cycles of high-doses cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22):results from CALGB 8461. J Clin Oncol 2004; 22:1087.

10. Suciu S, Mandelli F, De Witte T, et al.Allogenic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia(AML) in first complete remission(CR1): an intention to treat analysis of the EORTC/GINEMA AML-10 trial. Blood 2003; 102:1232.